

## 흰쥐에서 혈관내피 의존적인 혈관이완과 혈압하강에 대한 propofol의 억제 효과

김상진 · 김정곤 · 조성건 · 강형섭 · 김진상\*

전북대학교 생체안전성연구소  
(게재승인: 2004년 5월 28일)

## Inhibitory effect of propofol on endothelium-dependent relaxation and blood pressure lowering in rats

Shang-Jin Kim, Jeong-gon Kim, Sung-gun Joe, Hyung-sub Kang and Jin-shang Kim\*

Department of Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University,  
Jeonju 561-756, Korea

(Accepted: May 28, 2004)

**Abstract :** We studied the effect of propofol (PPF) on the endothelium-dependent vascular responses in isolated rat thoracic aorta. In aortic rings with endothelium, PPF inhibited the phenylephrine (PE)-induced contraction in a concentration-dependent manner. In PE-precontracted preparations, PPF attenuated the endothelium-dependent relaxation by acetylcholine but not by A23187. And PPF did not attenuate the endothelium-independent relaxation by sodium nitroprusside (SNP). The relaxation induced by acetylcholine in PE-precontracted aortic rings was significantly augmented by zaprinast, a cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor, and this augmentation was inhibited by PPF. Although SNP-induced relaxation was significantly augmented by zaprinast, this augmentation was not inhibited by PPF. In preparations precontracted with PE, the PPF-induced relaxation was inhibited by atropine. In addition, PPF attenuated the vasorelaxation by phosphodiesterase inhibitors (IBMX, Ro20-1724 or zaprinast except milrinone). *In vivo*, the infusion of acetylcholine and SNP showed decreased arterial blood pressure in rats. The pre-injection of PPF inhibited the acetylcholine-induced blood pressure lowering, but not the SNP-induced blood pressure lowering. These results suggest that PPF can attenuate in part the acetylcholine-induced vasorelaxation and blood pressure lowering through the inhibition of the acetylcholine receptor-mediated endothelium-derived relaxing factor by acting on endothelium. It is considered that the inhibitory effect of PPF on the vasorelaxation is due to the decreased level of cGMP which can be attributed to the inhibition of the muscarinic receptor and/or receptor-G-protein interaction.

**Key words :** propofol, cGMP, endothelium, vasorelaxation, rat aorta

### 서 론

Alkylphenol 계 진정 최면제인 propofol(2, 6-diisopropylphenol, PPF)은 신속한 마취 유도, 용이한 지속 시간 조절 및 신속한 배출 등의 장점이 있는 정맥용 마취제로 오래 전부터 사용되고 있다 [20, 34]. 그러나

중추신경계 억압, 호흡기계 억압 그리고 서맥, 심근 수축력 감소, 저혈압 유발 등의 심혈관계 억압 같은 부작용이 있다 [7, 11, 23]. PPF의 마취 유도에 의한 심혈관계 억압은 심장질환의 유무와 관계없고, 특히 빠른 투여 시에 현저한 저혈압을 일으키는 것으로 알려져 있지만 [22], 혈압 하강 기전은 물론 혈관 이완 기전은 아직 완

이 연구는 2003년도 전북대학교 연구기반조성연구비에 의하여 수행되었음.

\*Corresponding author: Jin-shang Kim

Department of Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea  
[Tel: +82-63-270-2554, Fax: +82-63-270-3780, E-mail: kimjs@chonbuk.ac.kr]

전히 밝혀지지 않았다. 몇몇 연구에서 그 이완 효과가 교감신경성 혈관 수축 억제에 의한 결과 [32] 또는 직접적인 혈관 이완 작용이라고 하였다 [18, 39, 40]. 그러나 그 효과가 내피 의존적인지 아닌지에 대한 연구는 미흡하고, 다만 PPF에 의한 이완이 부분적으로 혈관내피에 비의존적이며, 혈관 평활근 세포에서 세포내  $Ca^{2+}$  농도 변동에 의한 수축 조절이 이 기전에 포함될 것이라고 추측하였을 뿐이다 [6, 12]. PPF의 농도 의존적인 동맥 혈압 감소 효과가 부분적으로 다양한 효현제에 의한 혈관 반응을 간섭하는 PPF의 효과와 밀접한 관계가 있음에도 불구하고 혈관 내피 의존적인 이완에 대한 PPF의 영향에 대해서는 논란의 여지가 많다. Miyawaki *et al.* [25]은 흰쥐 흉대동맥에서 PPF에 의해 내피 의존적 (acetylcholine, ACh) 그리고 비의존적 (sodium nitroprusside, SNP) 혈관 이완 모두가 약화됨을 관찰하여 nitric oxide (NO) 기능 억압의 결과라고 하였다. 또한 토끼 장간막 동맥에서도 PPF은 ACh에 의한 혈관 이완을 약화시킨다고 하였다 [18]. 이와는 반대로 혈관내피를 제거한 대동맥에서 norepinephrine에 의한 혈관 수축이 PPF에 의해 억제되었고 [1], 배양된 소의 대동맥 내피세포에서 NO 생성을 증가시킨다고 하였다 [31]. 더욱이 흰쥐의 원위 관상동맥에서 PPF에 의한 혈관 이완이 NO 뿐만 아니라 prostacyclin을 경유한 효과라고 하였다 [29]. 이와 같은 결과들에 의하면 PPF은 혈압을 변동시킬 수 있는데, 이는 혈관에 대한 작용 결과라고 할 수 있으나 혈관에 대한 작용은 다양하게 나타나며 그 작용기전은 물론 혈압 변동과의 관련성도 정립되지 않았다. 약물의 작용기전이 밝혀지면 부작용에 대한 대책과 이에 대한 연구가 계속될 수 있으므로 PPF 역시 임상적 적용시 부작용에 대한 대책을 마련하기 위해서는 많은 연구가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 흰쥐의 흉대동맥에서 혈관 이완 및 혈압 하강에 대한 PPF의 억제 효과에 관한 내피 의존성 유무를 규명하고, 그 억제 기전을 밝히고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 혈관 적출 및 수축력 측정

수컷 흰쥐 (*Sprague-Dawley*, 260~310 g)를 두부 타격하고 방혈시킨 후 흉대동맥을 적출하여 25°C 산소 포화 영양액 (133.0 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 2.5 mM  $CaCl_2$ , 1.2 mM  $MgSO_4$ , 1.0 mM  $KH_2PO_4$ , 11.0 mM glucose 및 12.0 mM  $NaHCO_3$ ; 95%  $O_2$  : 5%  $CO_2$ , pH 7.3~7.4)으로 혈액을 제거한 다음 실험 현미경하에서 혈관 내피가 손상되지 않도록 지방 및 결합조직편등을 제거하고 약 2~3

mm로 길이로 절단하였다. 한 개의 혈관 고리를 상기 영양액이 관류(40±5 mL/10 min)되는 tissue chamber내에서 직경 50  $\mu$ m 고정핀으로 고정하고 다른 한쪽은 직경 25  $\mu$ m 은선에 연결된 고리에 연결한 후 tension transducer (400A, Cambridge, USA)에 고리를 연결하여 수축력을 측정하였다. 250~300  $\mu$ g의 장력 (정지 장력)을 준 후 안정화되면 등장성 40~70 mM KCl의 영양액을 30분간 1~2회 관류시켜 장력을 안정화시킨 후 생리기록기(3400, Gould, USA)를 이용하여 이완 및 수축의 정도를 기록하였다.

### 약물처리

적정 농도의 phenylephrine(PE)을 투여하여 수축력이 일정해진 후 PPF의 혈관 이완 효과를 관찰하였고, PE으로 수축시킨 혈관에서 ACh, A23187, SNP 및 phosphodiesterase(PDE) 억제제들의 혈관 이완 효과에 대한 PPF의 영향을 관찰하였다.

PPF의 혈관 이완 효과를 분석하기 위하여 3  $\mu$ M PE이 함유된 영양액을 관류시키고 수축력이 일정해지면 PPF의 영향을 관찰하고, 동일 조직에서 30분간 atropine을 전치치한 후에 동일 농도의 PE에 의한 수축 혈관에서 PPF의 영향을 비교 관찰하였다. ACh, A23187, SNP 및 PDE 억제제의 혈관 이완 효과에 대한 PPF의 영향을 분석하기 위하여 3  $\mu$ M PE이 함유된 영양액을 관류시키고 수축력이 일정해지면 누적 농도 혹은 단일 농도의 상기 약물들의 영향을 관찰하고, 동일 조직에서 30분간 PPF를 전치치한 후 전과 동일하게 실험을 반복하여 상기 약물의 효과에 미치는 PPF의 영향을 비교 관찰하였다. PDE 억제제의 전치치 시에는 PE에 대한 감수성이 약화되기 때문에 비슷한 크기의 수축력에서 PPF의 영향을 비교 관찰하기 위하여 PE의 농도를 증가시켜 수축력을 조절하였다. 내피 존재의 유무는 실험 종료 후 0.5  $\mu$ M ACh 투여에 의한 혈관 이완 여부로 확인하였다.

### 혈압 측정

실험동물을 urethane으로 마취하고, 체온 유지를 위해 hot plate에 고정된 후 약 20분 동안 안정시켰다. 기도 유지를 위해 기관에 catheter를 삽입하여 고정하고 ventilator (Harvard, Model 683, England)로 호흡을 조절하였다. 혈관내에 약물을 투여하기 위해 왼쪽 목정맥에 cannula를 삽입하여 고정하였고, 대퇴동맥에 cannula를 삽입하여 고정하고 blood pressure transducer(NEC, Japan)를 연결하여 혈압을 측정하였다. 동맥 cannula에는 heparin(1000 IU/mL)이 함유된 생리식염수를 채워서 혈액응고를 방지하였다. 혈압이 안정되면 ACh 또는 SNP를 투여하여 혈압 변동을 관찰한 후 적정 시간 동안 PPF를 전치치하

고 다시 약물을 투여하여 혈압 변동을 비교 관찰하였다. 반복 투여에 따른 혈압 하강 차이가 없음을 확인하였다.

**사용 약물 및 통계처리**

A23187, ACh, atropine, heparin, 3-isobutyl-1-methylxanthine(IBMX), milrinone, PE, PPF, Ro20-1724, SNP 및 zaprinast는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험성적은 mean±SE로 나타냈고, 각 실험 결과의 유의성은 Student's *t*-test에 의해 검증하였다.

**결 과**

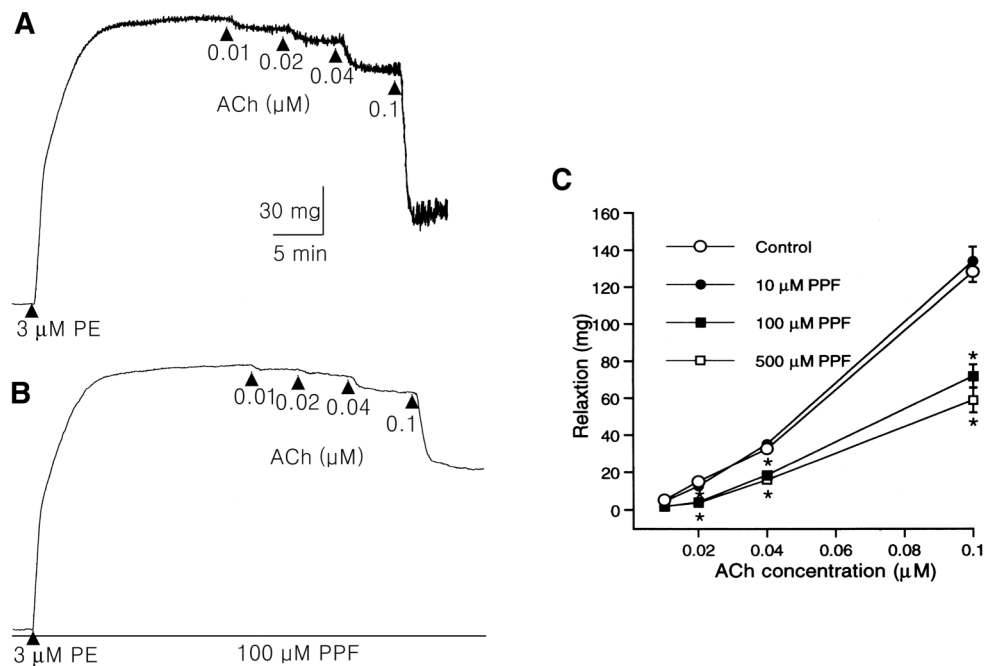
**PPF이 ACh의 혈관 이완 효과에 미치는 영향**

3 μM PE를 함유한 영양액을 관류시켜 혈관을 수축시킨 후 0.01, 0.02, 0.04 및 0.1 μM ACh를 투여한 결과 농도 의존적 (누적 농도)으로 각각 5.18±1.08, 14.97±1.61, 32.64±2.27 및 128.36±5.64 mg이 이완되었다(Fig. 1A). 동일 조직에서 100 μM PPF를 30분간 전처치한 후

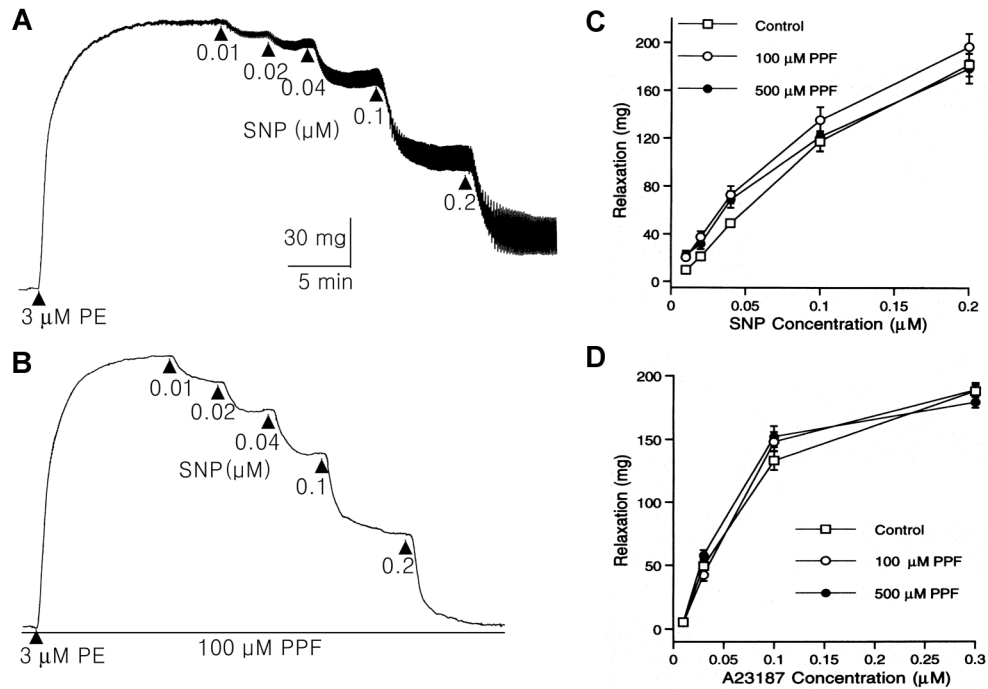
농도별 ACh를 다시 투여한 결과 각각 1.95±0.45, 4.07±0.79, 18.45±2.13 및 71.81±6.47 mg이 이완되어, ACh에 의한 혈관 이완이 PPF의 전처치로 억제되었다(Fig. 1B). Fig. 1C에서와 같이 이러한 ACh의 이완 효과는 10 μM PPF에 의해서는 억제되지 않았고(4.34±1.01, 12.57±1.98, 35.24±2.00 및 134.16±7.78 mg), 100 μM 이상의 농도에서는 통계학적으로 유의성 있게 억제되었으며, 500 μM에서는 억제효과가 더욱 강화되었다(1.79±0.49, 3.71±0.81, 15.85±2.59 및 58.81±6.47 mg).

**PPF이 SNP와 A23187의 혈관이완 효과에 미치는 영향**

PE으로 수축된 혈관에 0.01, 0.02, 0.04, 0.1 및 0.2 μM의 SNP를 투여한 결과 농도 의존적으로 각각 9.93±1.20, 20.98±2.53, 48.93±4.50, 117.47±8.42 및 181.91±9.42 mg을 이완시켰다(Fig. 2A). 동일 조직에서 100 μM PPF를 30분간 전처치한 후 SNP를 다시 투여한 결과 각각 20.23±3.28, 37.48±4.71, 72.71±7.07, 135.16±11.10 및 196.89±11.06 mg이 이완되어(Fig. 2B), SNP에 의한 혈관 이완이 PPF의 전처치로 억제되지 않고 오히려



**Fig. 1.** Effects of propofol (PPF) on the acetylcholine (ACh)-induced relaxation. A and B: Typical tracings of the effects of ACh (0.01, 0.02, 0.04 and 0.1 μM) on the phenylephrine (PE)-precontracted isolated rat aortic rings in the absence (A) and in the presence (B) of PPF (100 μM). C: Graph showing the effects of PPF (10, 100 and 500 μM) on the ACh-induced relaxation. Each point represents mean±SE expressed as the tension (mg) of ACh-induced relaxation. \*P<0.005 compared with control; n=5.



**Fig. 2.** Effects of PPF on the sodium nitroprusside (SNP)- or A23187-induced relaxation. A and B: Typical tracings of the effects of SNP (0.01, 0.02, 0.04, 0.1 and 0.2  $\mu\text{M}$ ) on the PE-precontracted rings in the absence (A) and in the presence (B) of PPF (100  $\mu\text{M}$ ). C and D: Graphs showing the effects of PPF (100 and 500  $\mu\text{M}$ ) on the SNP (C)- or A23187 (D)-induced relaxation. Each point represents mean $\pm$ SE expressed as the tension (mg) of SNP or A23187-induced relaxation. n=6.

려 강화됨을 보였지만 유의성은 없었고, 고농도 PPF(500  $\mu\text{M}$ ;  $22.59 \pm 3.22$ ,  $31.77 \pm 4.64$ ,  $68.85 \pm 6.99$ ,  $121.19 \pm 11.76$  및  $178.67 \pm 12.33$  mg)에 의해서도 억제되지 않았다(Fig. 2C).

또한 PE으로 수축된 혈관에  $\text{Ca}^{2+}$  ionophore인 A23187을 0.01, 0.03, 0.1 및 0.3  $\mu\text{M}$  투여한 결과 농도 의존적으로 각각  $5.48 \pm 1.23$ ,  $49.41 \pm 5.18$ ,  $133.38 \pm 7.45$  및  $187.7 \pm 4.8$  mg이 이완되었고, 동일 조직에서 100  $\mu\text{M}$  PPF 30분간 전처리한 후 A23187을 다시 투여한 결과 각각  $5.18 \pm 1.15$ ,  $42.37 \pm 4.69$ ,  $148.2 \pm 7.62$  및  $188.47 \pm 5.55$  mg이 이완되어 A23187에 의한 혈관 이완이 PPF의 전처리로 억제되지 않았고 고농도 PPF(500  $\mu\text{M}$ ;  $5.63 \pm 0.97$ ,  $57.9 \pm 4.16$ ,  $151.17 \pm 8.28$  및  $179.1 \pm 4.53$  mg)에 의해서도 억제되지 않았다.

#### PPF이 PDE 억제제들의 혈관 이완 효과에 미치는 영향

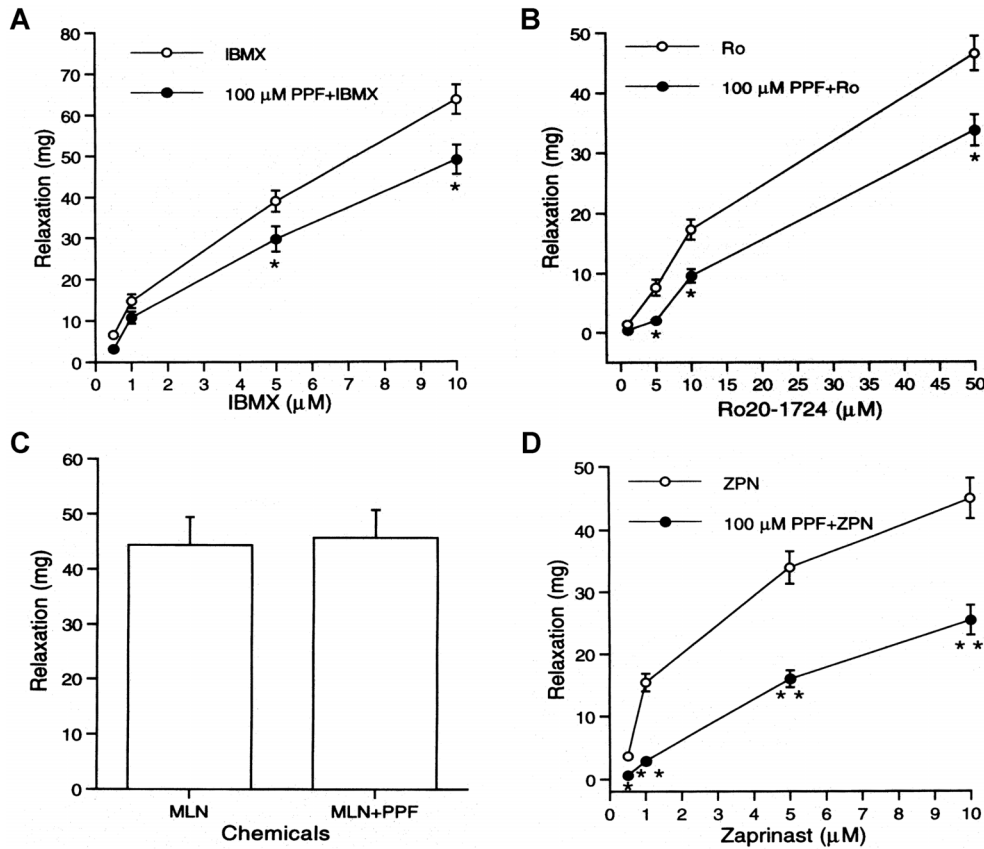
PE으로 수축된 혈관에 0.5, 1, 5 및 10  $\mu\text{M}$ 의 IBMX (PDE type I 억제제;  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-stimulated PDE 억제제)를 투여한 결과 농도 의존적으로 각각  $6.53 \pm 1.29$ ,

$14.72 \pm 1.71$ ,  $39.08 \pm 2.58$  및  $63.8 \pm 3.59$  mg이 이완되었으며, 동일 조직에서 100  $\mu\text{M}$  PPF를 30분간 전처리한 후 IBMX를 다시 투여한 결과 각각  $3.17 \pm 0.70$ ,  $10.73 \pm 1.43$ ,  $29.75 \pm 3.08$  및  $49.12 \pm 3.54$  mg이 이완되어 유의성 있게 억제되었다(Fig. 3A).

1, 5, 10 및 50  $\mu\text{M}$ 의 Ro20-1724(PDE type IV 억제제; cAMP-specific PDE 억제제)를 투여한 결과 농도 의존적으로 각각  $1.40 \pm 0.47$ ,  $7.64 \pm 1.34$ ,  $17.31 \pm 1.69$  및  $46.52 \pm 2.83$  mg이 이완되었으며, 동일 조직에서 100  $\mu\text{M}$  PPF를 30분간 전처리한 후 Ro20-1724를 다시 투여한 결과 각각  $0.4 \pm 0.21$ ,  $2.06 \pm 0.60$ ,  $9.58 \pm 1.13$  및  $33.71 \pm 2.20$  mg이 이완되어 유의성 있게 억제되었다(Fig. 3B).

0.5, 1, 5 및 10  $\mu\text{M}$ 의 zaprinast(PDE type V 억제제; cGMP-specific PDE 억제제)를 투여한 결과 농도 의존적으로 각각  $3.7 \pm 0.91$ ,  $15.4 \pm 1.44$ ,  $33.95 \pm 2.63$  및  $44.95 \pm 0.319$  mg이 이완되었으며, 동일 조직에서 100  $\mu\text{M}$  PPF를 30분간 전처리한 후 zaprinast를 다시 투여한 결과 각각  $0.66 \pm 0.44$ ,  $2.94 \pm 0.63$ ,  $15.96 \pm 1.34$  및  $25.44 \pm 2.41$  mg이 이완되어 유의성 있게 억제되었다(Fig. 3D).

그러나, 10  $\mu\text{M}$ 의 milrinone(PDE type III 억제제)의 투



**Fig. 3.** Effects of PPF on the IBMX-, milrinone (MLN)-, Ro20-1724 (Ro)- or zaprinast (ZPN)-induced relaxation. Graphs showing the effects of PPF (100 μM) on the IBMX (A: 0.5, 1, 5 and 10 μM)-, Ro (B: 1, 5, 10 and 50 μM)-, MLN (C: 10 μM)- or ZPN (D: 0.5, 1, 5 and 10 μM)-induced relaxation. Each point (A, B and D) or bar (C) represents mean ± SE expressed as the tension (mg) of phosphodiesterase (PDE) inhibitors-induced relaxation. \*P<0.05, \*\*P<0.005 vs. control (relaxation by PDE inhibitors); n=6.

여는 44.33 ± 5.05 mg을 이완시켰고, 100 μM PPF를 30분 전처치 후 milrinone에 의해 45.72 ± 5.08 mg이 이완되어 PPF에 의해 이완이 억제되지 않았다(Fig. 3C).

**Zaprinast와 PPF가 ACh 혹은 SNP의 혈관 이완 효과에 미치는 영향**

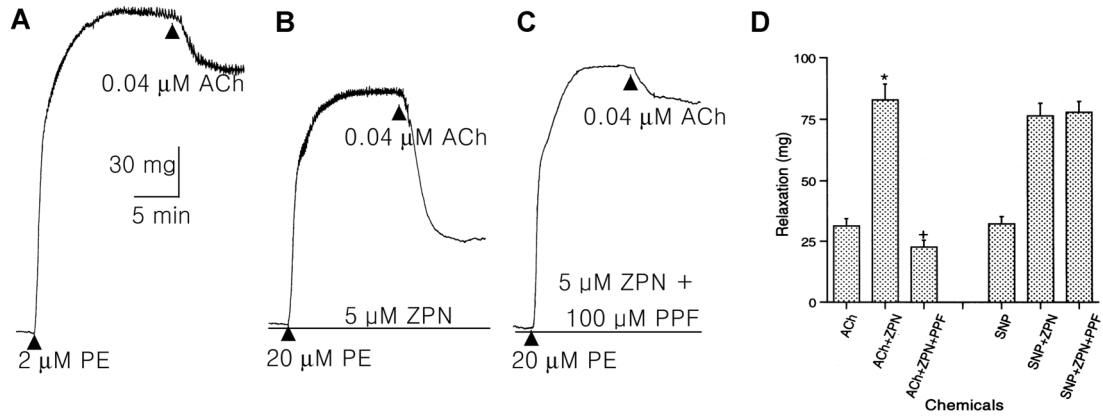
2 μM PE으로 수축시킨 혈관에서 0.04 μM ACh 처치는 31.28 ± 3.08 mg을 이완시켰고(Fig. 4A), 동일조직에 5 μM zaprinast(ZPN)를 30분 전처치 후 비슷한 수축력을 나타내도록 20 μM PE으로 수축시킨 후 ACh 처치는 82.81 ± 6.29 mg을 이완시켜 zaprinast에 의해 ACh의 이완 효과가 현저히 강화됨을 보였다(Fig. 4B). 동일조직에서 ZPN에 의해 강화된 ACh의 혈관 이완 효과가 100 μM PPF의 전처치에 의하여 22.64 ± 2.76 mg으로 억제되었다(Fig. 4C). 그러나 ZPN에 의해 강화된 SNP의

혈관 이완 효과는 PPF에 의하여 억제되지 않았다(Fig. 4D).

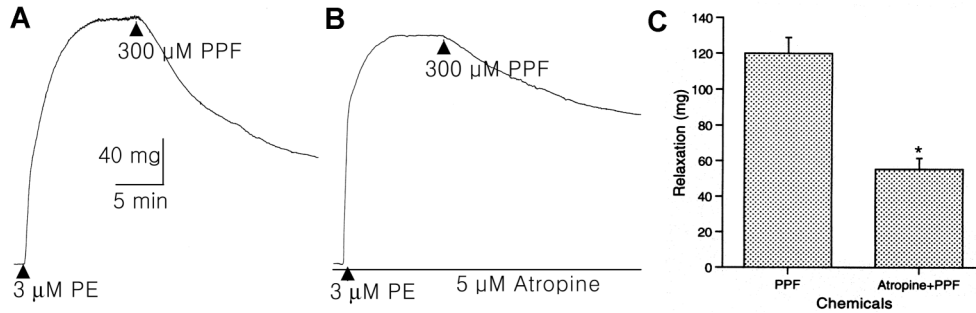
Atropine이 PPF의 혈관 이완 효과에 미치는 영향  
PE으로 수축시킨 혈관에서 300 μM PPF에 의한 혈관 이완 효과(119.99 ± 8.94 mg)는 5 μM atropine의 전처치로 유의성 있게 차단되었다(55.39 ± 6.15 mg, Fig. 5).

**마취된 흰쥐에서 ACh 또는 SNP에 의한 혈압 하강 효과에 미치는 PPF의 영향**

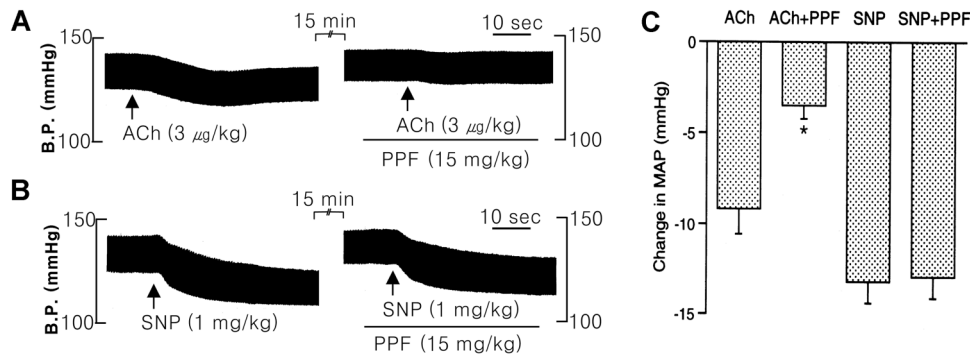
마취된 흰쥐에서 ACh(3 μg/kg, i.v.) 투여에 의한 혈압 하강 효과는 혈관에서의 유사하게 PPF(15 mg/kg, i.v.)에 의해 억제되었지만, SNP(1 mg/kg, i.v.)의 혈압 하강 효과에는 영향을 미치지 않았다(Fig. 6).



**Fig. 4.** Effects of ZPN and PPF on the ACh- or SNP-induced relaxation. A, B and C: Typical tracings of the effects of ACh (0.04  $\mu$ M) on the PE-precontracted rings in the absence (A) and in the presence of ZPN (B: 5  $\mu$ M), and ZPN with PPF (C: 100  $\mu$ M). D: Graph showing the effects of ZPN and PPF on the ACh- or SNP-induced relaxation. Each bar represents mean $\pm$ SE expressed as the tension (mg) of ACh- or SNP-induced relaxation. \* $P$ <0.001 compared with the ACh treated group, † $P$ <0.001 compared with the ACh+ZPN treated group;  $n$ =5.



**Fig. 5.** Effects of atropine on the PPF-induced relaxation. A and B: Typical tracings of the effects of PPF (300  $\mu$ M) on the PE-precontracted rings in the absence (A) and in the presence (B) of 5  $\mu$ M atropine. C: Graph showing the effects of atropine on the PPF-induced relaxation, each bar represents mean $\pm$ SE expressed as the tension (mg) of PPF-induced relaxation. \* $P$ <0.001 vs. control (relaxation by PPF);  $n$ =5.



**Fig. 6.** Effects of PPF on the ACh- or SNP-induced blood pressure lowering. A and B: Typical tracings of the effects of PPF (15 mg/kg) on the ACh (A: 3  $\mu$ g/kg)- or SNP (B: 1 mg/kg)-induced blood pressure lowering. PPF was treated 15~20 minutes before the treatment of ACh or SNP. C: Graph showing the effects of atropine on the PPF-induced relaxation, each point represents mean $\pm$ SE expressed as the decreased mmHg of mean arterial blood pressure (MAP). \* $P$ <0.001 vs. control (ACh);  $n$ =5.

## 고 찰

흰쥐 대동맥에서 ACh은 NO 중재 내피 의존성 이완 효과를 야기하며 ACh에 의한 NO의 유리는 내피세포의 M<sub>3</sub> 수용체를 경유한다고 알려져 있다 [16]. ACh에 의한 내피세포내 Ca<sup>2+</sup> 증가는 IP<sub>3</sub>에 의한 세포내 저장소로부터 Ca<sup>2+</sup> 유출과 세포외로부터의 Ca<sup>2+</sup> 유입의 결과이다 [10, 35]. 증가된 Ca<sup>2+</sup>에 의해 nitric oxide synthase(NOS)가 활성화되고 NO를 유리시켜 평활근 세포내의 guanylate cyclase(GC)가 활성화되어 세포내 guanosine 3',5' cyclic-monophosphate(cGMP)를 증가시킴으로써 혈관 평활근을 이완시킨다 [30]. 반면 혈관 평활근에서 SNP는 외인성 NO 제공 물질이거나 관련 물질을 유리시키는 것으로 알려져 있는데 [19], 이 NO에 의하여 GC를 활성화시켜 cGMP 농도를 증가시킴으로써 내피 비의존적인 혈관 이완을 야기한다 [26]. 이 연구에서도 PE으로 수축시킨 흰쥐 대동맥에서 ACh은 농도 의존적으로 혈관을 이완시켰으며 이러한 효과는 PPF (100 μM)에 의하여 유의성 있게 억제되었다. 그러나 SNP에 의한 혈관 이완 효과는 PPF에 의하여 억제되지 않았다.

마취된 흰쥐에서도 ACh 및 SNP의 투여는 동맥 혈압을 감소시켰고 혈관에서의 결과와 유사하게 PPF는 ACh 투여에 의한 혈압 하강 효과는 억제된 반면, SNP에 의한 혈압 하강 효과에는 영향을 미치지 않았다. PPF 투여에 의한 동맥 혈압의 변동은 심박출량 변화에 의해서가 아니고 전신 혈관 저항 변동에 기인한다는 보고 [2]를 볼 때 PPF에 의한 혈압 하강 억제 효과는 혈관 이완 억제의 결과로 추측된다. 이러한 결과는 PPF에 의해 흰쥐 대동맥에서 ACh과 SNP에 의한 혈관 이완 효과가 억제되어 평활근 세포에서 NO의 작용을 억제함으로써 cGMP 생성이 감소되었다는 결과 [25]와는 상반되지만 정상 혈압 흰쥐와 자발성 고혈압 흰쥐를 비교 실험한 Boillot *et al.* [1]의 결과 즉, 정상 흰쥐에서 PPF이 ACh에 의한 혈관 이완을 억제하였지만 SNP에 의한 혈관 이완을 억압 또는 촉진시키지 못한 결과와는 일치하였다. 또한 PPF가 최근 개 폐동맥에서 ACh에 의한 혈관 이완을 억제하였지만, GC 활성화에 의한 폐혈관 이완 반응에 대해서는 어떠한 영향도 미치지 못하였다고 보고하였다 [9]. 이와 같이 상반되거나 일치하는 결과도 있지만 PPF는 NO/cGMP계에 영향을 미치고 혈관 내피 수준에서 NO 생성을 간섭할 수 있으며, 혈압 변동에 대한 PPF의 영향도 혈관에 대한 작용의 결과일 수 있음을 의미한다.

그러나 PPF는 내피세포에서 세포내 Ca<sup>2+</sup> 농도를 증가시킴으로써 NOS를 활성화시키는 [15] A23187에 의한 혈관 이완 반응에도 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결

과는 PPF이 본질적인 NO 합성을 직접적으로 억제하지 않고 내피 세포내 Ca<sup>2+</sup>의 작용 부위 이전 단계에서 이루어진다고 할 수 있다. 즉, PPF의 작용부위는 NOS 활성 윗단계(upstream)인 것 같지만 아마도 내피의 무스카린성 수용체나 수용체와 단백질 상호작용에 대한 PPF의 영향을 포함하는 것으로 추측할 수 있다. 비록 상반된 보고 [33]가 있지만, 이와 같은 추측은 *Xenopus oocyte*에서 PPF이 흰쥐의 M<sub>1</sub> 수용체 또는 수용체와 G-단백 상호작용을 억제한다는 결과 [27]와 PPF은 *Xenopus oocyte* 그리고 흰쥐 pheochromocytoma 세포주에서 신경성 니코틴성 수용체를 경유하는 신호전달을 억제한다는 결과 [5]가 뒷받침하고 있다. 혈관 내피세포에서는 PPF이 무스카린성 수용체 기능을 변동시킨다는 연구결과는 현재까지 보고되지는 않았지만 이 연구 결과와 같이 무스카린성 수용체 길항제인 atropine 전처리에 의해 PPF의 혈관 이완 효과는 50% 이상 억제됨을 관찰하였다. 따라서 PPF는 NOS 활성 이전 단계인 내피세포의 무스카린성 수용체 혹은 수용체와 G-단백의 상호작용에 간섭함으로써 ACh에 의한 내피 의존적 혈관 이완을 억제할 수 있을 것으로 추측된다.

혈관의 이완은 endothelium derived contracting factors (EDCFs; prostaglandin, superoxide anion과 endothelin)의 억제 혹은 endothelium derived relaxing factors(EDRFs; NO와 prostacyclin) 및 endothelium derived hyperpolarizing factor(EDHF)의 활성화에 의해 야기되어 질 수 있다 [3, 4]. ACh에 의한 혈관 이완 효과에 대한 PPF의 억제가 cyclooxygenase 억제제 존재하에서도 동일하게 관찰 [9]되어 prostacyclin은 ACh의 혈관 이완에 있어서 근원적인 역할을 하는 것 같지는 않다. 또한 혈관 운동 조절자로서의 EDHF의 중요성은 혈관 크기가 감소할 때 증가 [13]한다고 알려져 있으므로 대동맥에서의 ACh에 의한 이완은 NO의 증가가 중요한 요인이다. 하지만 이 연구에서 ACh에 의한 혈관 이완을 PPF이 100% 차단시키지 못하고 부분적으로 억제시킴을 보여 ACh의 혈관 이완 효과가 NO/cGMP 경로 이외의 prostacyclin 혹은 EDHF를 부분적으로 경유할 수 있다는 가능성과 PPF의 내피 의존적 혈관 이완 억제 효과가 혈관 이완을 억제하는 EDCFs의 활성을 통해 나타날 수 있다는 가능성은 앞으로 연구되어야 할 것이다.

혈관 평활근 기능의 조절에 있어서 또 하나의 중요한 cyclic nucleotide(CN)로 adenosine 3',5' cyclic-monophosphate(cAMP)가 있으며 [14], cGMP와 cAMP의 세포내 농도는 adenylate cyclase(AC) 및 GC의 활성화에 의한 합성과 PDE의 이화작용간의 균형에 의하여 조절된다 [42]. 흰쥐 혈관 평활근 세포에서 주요한 PDE 군들은 PDE I(Ca<sup>2+</sup>-calmodulin stimulated type), PDE III

(cGMP-inhibited cAMP-specific type), PDE IV(cAMP specific type)와 PDE V(cGMP-binding cGMP-specific type)가 보고되었다 [21, 24]. 따라서 혈관 평활근 세포에서 PDE의 선택적인 억제에 의한 CN 가수분해를 차단함으로써 cAMP 및 cGMP의 농도를 증가시켜 혈관을 이완시킬 수 있다 [8, 28]. 이 연구에서도 흰쥐 대동맥에서 PDE 억제제(PDE I, IBMX; PDE III, milrinone; PDE IV, Ro20-1724; PDE V, zaprinast)는 농도의존적으로 혈관을 이완시켰으며 PPF의 전처치에 의해 PDE I, IV 및 V 억제제의 혈관 이완 효과는 억제되었고 상대적인 비교에서 zaprinast에 의한 혈관 이완에 대한 억제 효과가 가장 현저하였다. 그러나 milrinone에 의한 혈관 이완 효과에는 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결과에 의하면 PDE 억제에 의해 증가된 cGMP 및 cAMP에 대해 PPF이 직접적으로 그 작용을 억제할 수 있다는 가능성이 제기된다. Milrinone에 의한 이완이 억제되지 않는 결과는 다른 PDE 억제제들과는 다른 효과가 있고 [36], 혈관 이완 효과가 cAMP 및 cGMP와 무관하게  $Ca^{2+}$  통로 억제와 관련이 있다는 보고 [38]를 근거하여 설명할 수 있다. 그리고 흰쥐 대동맥에서 milrinone을 포함한 PDE III 억제제는 내피 비의존적 혈관을 이완시키는 데 반해 PDE IV 및 V 억제제는 내피 의존적 이완 효과를 보이며 [21], 내피 제거, NOS 억제제 및 GC 억제제에 의해 IBMX, Ro20-1724와 zaprinast에 의한 혈관 이완 효과가 감소되며 SNP에 의해서 milrinone에서만 혈관 이완 효과가 강화되지 않았다는 보고 [17]로 미루어 볼 때 PDE 억제제들의 혈관 이완 효과에 대한 PPF의 억제는 혈관 내피 수준 및 NO/cGMP와 관련될 수 있다. 이 연구에서도 이완 효과가 혈관 내피에 의존적인 zaprinast의 혈관 이완에 대하여 PPF이 상대적으로 현저함을 보여 그 가능성을 뒷받침 한다.

추가적으로 zaprinast 전처치에 의해 현저히 강화된 ACh의 혈관 이완 효과는 PPF의 전처치로 차단되었지만 zaprinast에 의해 강화된 SNP의 혈관 이완 효과는 PPF에 의하여 차단되지 않았다. 만약 ACh에 의한 혈관 이완에 대한 PPF 억제 효과가 혈관 내피 수준에서의 간섭 없이 증가된 cGMP를 직접적으로 억제할 수 있다면 내피를 경유하지 않고 cGMP를 생성시킬 수 있는 SNP의 혈관 이완을 zaprinast로 강화시킨 경우에도 PPF에 의해 억제되어야 할 것이다.

따라서 PPF에 의한 혈관 이완 및 혈압 하강 억제 효과는 평활근에서 NO 또는 cGMP를 직접적으로 억제하는 것이 아니라 내피 수준에서 NOS 활성 이전 단계, 즉 내피세포의 무스카린성 수용체를 매개한 cGMP 활성 단계를 간섭함으로써 혈관 이완을 억제한다고 할 수 있을 것이다.

## 결 론

PPF의 혈관 이완 및 혈압 하강 억제 효과에 대한 내피 의존성 유무를 규명하고 그 억제 기전을 밝히고자 흰쥐 흉대동맥에서 혈관 이완 기전과 관련된 약물의 효과를 관찰하였다.

PPF에 의해 무스카린성 수용체 효현제인 ACh에 의한 내피 의존적인 혈관의 이완은 억제되었으나 내피 비의존적 NO donor인 SNP와 내피세포의 세포내  $Ca^{2+}$  농도를 증가시키므로써 NO 합성을 촉진하는 A23187에 의한 혈관 이완은 억제되지 않았다. cGMP 선택적인 PDE 억제제인 zaprinast에 의하여 강화된 ACh의 혈관 이완 효과는 PPF의 전처치에 의하여 억제된 반면 SNP의 강화된 이완 효과는 PPF에 의하여 억제되지 않았다. 내피와 밀접한 IBMX, Ro20-1724 및 zaprinast의 혈관 이완 효과는 PPF에 의해 억제된 반면 혈관 이완이 내피와 관련되지 않는 milrinone에서는 억제되지 않았다. 또한 마취된 흰쥐에서 PPF에 의한 혈관 이완 효과는 atropine에 의하여 억제되었고, ACh에 의한 혈압 하강은 PPF 전처치에 의해 억제되었으나 SNP에 의한 혈압 하강은 억제되지 않았다.

결론적으로 흰쥐 대동맥에서 PPF에 의한 혈관 이완 및 혈압 하강 억제 효과는 평활근에서 NO/cGMP 경로를 직접적으로 억압하는 것이 아니라 내피 수준에서 무스카린성 수용체 혹은 수용체와 G-단백의 상호작용을 간섭함으로써 나타나는 결과로 사료된다.

## 참고문헌

1. Boillot, A., Laurant, P., Berthelot, A. and Barale, F. Effect of propofol in vascular reactivity in isolated aortae from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Anaesth.* 1999, **83**, 622-629.
2. Claey, M. A., Gepts, E. and Camu, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br. J. Anaesth.* 1988, **60**, 3-9.
3. Flavahan, N. A. and Vanhoutte, P. M. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am. J. Hypertens.* 1995, **8**, 285-418.
4. Furchgott, R. F. and Vanhoutte, P. M. Endothelium-derived relaxing and contraction factors. *FASEB J.* 1989, **3**, 2007-2018.
5. Furuya, R., Oka, K., Watanabe, I., Kamiya, Y., Itoh, H. and Andoh, T. The effects of ketamine and propofol on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and  $P_{2X}$  purinoceptors in PCI2 cells. *Anesth. Analg.*



- 1999, **88**, 174-180.
6. **Gelb, A. W., Zhang, C. and Hamilton, J. T.** Propofol induces dilation and inhibits constriction in guinea pig basilar arteries. *Anesth. Analg.* 1996, **83**, 472-476.
  7. **Grounds, R. M., Twigley, A. J., Carli, F., Whithwam, J. G. and Morgan, M.** The haemodynamic effects of intravenous induction. *Anaesthesia*. 1985, **40**, 735-740.
  8. **Harrison, S. A., Chang, M. L. and Beavo, J. A.** Differential inhibition of cardiac cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes by cardiotoxic drugs. *Circulation*. 1986, **73(3 Pt 2)III**, 109-116.
  9. **Horibe, M., Ogawa, K., Shon, J. T. and Murray, P. A.** Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium-derived Hyperpolarizing. *Anesthesiology*. 2000, **93**, 447-455.
  10. **Hutcheson, I. R. and Griffith, T. M.** Central role of intracellular calcium stores in acute flow- and agonist-evoked endothelial nitric oxide release. *Br. J. Pharmacol.* 1997, **122**, 117-125.
  11. **Ilkiw, J. E., Pascoe, P. J., Haskin, S. C. and Patz, J. D.** Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **12**, 2323-2327.
  12. **Imura, N., Shiraiishi, Y., Katsuya, H. and Itoh, T.** Effect of propofol on norepinephrine-induced increases in  $[Ca^{2+}]_i$  and force in smooth muscle of the rabbit mesenteric resistance artery. *Anesthesiology*. 1998, **88**, 1566-1578.
  13. **Iranami, H., Hatano, Y., Tsukiyama, Y., Yamamoto, M., Maeda, H. and Mizumoto, K.** Halothane inhibition of acetylcholine-induced relaxation in rat mesenteric artery and aorta. *Can. J. Anaesth.* 1997, **44**, 1196-1203.
  14. **Ito, S., Suzuki, S. and Itoh, T.** Effects of a water-soluble forskolin derivative (NKH477) and a membrane-permeable cyclic AMP analogue on noradrenaline-induced  $Ca^{2+}$  mobilization in smooth muscle of rabbit mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.* 1993, **110**, 1117-1125.
  15. **Itoh, T., Kanmura, Y. and Kuriyama, H.** A23187 increases calcium permeability of store sites more than of surface membrane in the rabbit mesenteric artery. *J. Physiol.* 1985, **359**, 467-484.
  16. **Jaiswal, N., Lambrecht, G., Mutschler, E., Tacke, R. and Malik, K. U.** Pharmacological characterization of the vascular muscarinic receptors mediating relaxation and contraction in rabbit aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, **258**, 842-850.
  17. **Kang, H. S., Choi, C. H. and Kim, J. S.** Vasorelaxant properties of cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors in rat aorta. *Korean J. Vet. Res.* 2003, **43**, 615-624.
  18. **Kamitani, K., Yamazaki, M., Yukitaka, M., Ito, Y. and Momose, Y.** Effects of propofol on isolated rabbit mesenteric arteries and veins. *Br. J. Anaesth.* 1995, **75**, 457-461.
  19. **Katsuki, S., Arnold, W., Mittal, C. and Murad, F.** Stimulation of guanylate cyclases by sodium nitroprusside, nitroglycerine and nitric oxide in various tissue preparation and comparison to the effects of sodium azide and hydroxyl amine. *J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphor. Res.* 1977, **3**, 23-35.
  20. **Kay, B. and Rolly, G.** ICI 25868, a new intravenous induction agent. *Acta. Anaesthesiol. Belg.* 1977, **28**, 303-316.
  21. **Komas, N., Lugnier, C. and Stoclet, J. C.** Endothelium-dependent and independent relaxation of the rat aorta by cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors. *Br. J. Pharmacol.* 1991, **104**, 495-503.
  22. **Kurokawa, H., Murray, P. A. and Damron, D. S.** Propofol attenuates  $\beta$ -adrenoreceptor-mediated signal transduction via a protein kinase C-dependent pathway in cardiomyocytes. *Anesthesiology*. 2002, **96**, 688-698.
  23. **Langley, M. S. and Heel, R. C.** Propofol - a review of its pharmacokinetic properties and use as an intravenous anesthetic. *Drugs*. 1988, **35**, 334-372.
  24. **Lugnier, C., Schoeffter, P., Le Bec, A., Strouthou, E. and Stoclet, J. C.** Selective inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases of human, bovine and rat aorta. *Biochem. Pharmacol.* 1986, **35**, 1743-1751.
  25. **Miyawaki, I., Nakamura, K., Terasako, K., Toda, H., Kakuyama, M. and Mori, K.** Modification of endothelium-dependent relaxation by propofol, ketamine, and midazolam. *Anesth. Analg.* 1995, **81**, 474-479.
  26. **Murad, F.** Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J. Clin. Invest.* 1986, **78**, 1-6.
  27. **Nagase, Y., Kaibara, M., Uezono, Y., Izumi, E., Sumikawa, K. and Taniyama, K.** Propofol inhibits muscarinic acetylcholine-mediated signal transduction in *Xenopus* oocyte expressing the rat M1 receptor. *Jpn. J. Pharmacol.* 1999, **79**, 319-325.
  28. **Nicholson, C. D., Challiss, R. A. and Shahid, M.** Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide

- phosphodiesterase isoenzymes. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991, **12**, 19-27.
29. **Park, K. W., Dai, H. B., Lowenstein, E. and Sellke, F. W.** Propofol-associated dilation of rat distal coronary arteries is mediated by multiple substances, including endothelium-derived nitric oxide. *Anesth. Analg.* 1995, **81**, 1191-1196.
30. **Palmer, R. M., Ferrige, A. G. and Moncada, S.** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1980, **327**, 542-546.
31. **Petros, A. J., Bogle, R. G. and Pearson, J. D.** Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993, **109**, 6-7.
32. **Robinson, B. H., Ebert, T. J. and O'Brien, T. J.** Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans: sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology.* 1997, **86**, 64-72.
33. **Rossi, M. A., Chan, C. K., Christensen, J. D., DeGuzman, E. J. and Durieux, M. E.** Interaction between propofol and lipid mediator receptor: inhibition of lysophosphatidate signaling. *Anesth. Analg.* 1996, **83**, 1090-1096.
34. **Sebel, P. S. and Lowdon, J. D.** Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1989, **71**, 260-277.
35. **Sharma, N. R. and Davis, M. J.** Substance P-induced calcium entry in endothelial cells is secondary to depletion of intracellular stores. *Am. J. Physiol.* 1995, **268**, H962-H973.
36. **Taira, N.** Inotropic agents: new positive inotropic agents and their mechanism of action. In: Rand, M. J., Raper, C. (EDs.) *Pharmacology.* pp. 477-480, Elsevier. Amsterdam, 1987.
37. **Tomkinson, A. and Raeburn, D.** The effect of isoenzyme-selective PDE inhibitors on methacholine-induced contraction of guinea-pig and rat ileum. *Br. J. Pharmacol.* 1996, **118**, 2131-2139.
38. **van der Zyp, A., Rechtman, M. and Majewski, H.** The role of cyclic nucleotides and calcium in the relaxation produced by amrinone in rat aorta. *Gen. Pharmacol.* 2000, **34**, 245-253.
39. **Wallerstedt, S. M., Tornebrandt, K. and Bodelsson, M.** Relaxant effects of propofol on human omental arteries and veins. *Br. J. Anaesth.* 1998, **80**, 655-659.
40. **Xuan, Y. T. and Glass, P. S.** Propofol regulation of calcium entry pathway in cultured A10 and rat aortic smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 1996, **117**, 5-12.